

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**  
①⑪ **DE 3544373 A1**

⑤① Int. Cl. 4:  
**C07 F 9/30**  
C 07 F 9/58  
C 07 F 9/65

②① Aktenzeichen: P 35 44 373.1  
②② Anmeldetag: 14. 12. 85  
④③ Offenlegungstag: 19. 6. 87

Berlin

DE 3544373 A1

⑦① Anmelder:  
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦② Erfinder:  
Kehne, Heinz, Dr., 6238 Hofheim, DE

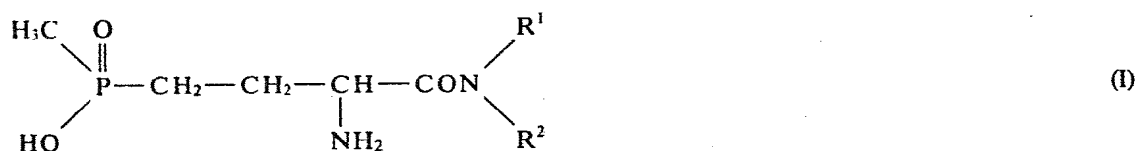
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Phosphinothricin-Carboxamiden

Verfahren zur Herstellung von Phosphinothricincarboxamiden durch Umsetzung von (an der  $\text{NH}_2$ -Gruppe geschütztem) Phosphinothricin mit Aminen in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels wie Di-cyclo-Acetanhydrid und anschließende Abspaltung der Schutzgruppen.

DE 3544373 A1

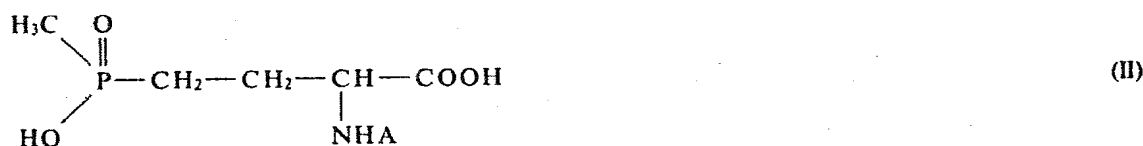
## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Carboxamiden der allgemeinen Formel



worin

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1 - \text{C}_{12})$ -Alkyl,  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Alkinyl,  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl mit 1 oder 2 N-, O- oder S-Atomen, Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ -alkyl, Arylamino, wobei die genannten Gruppen ihrerseits durch ein oder mehrere Halogenatome,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkyl, OH, SH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkoxy, Aryloxy,  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkylthio,  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $((\text{C}_1 - \text{C}_4)$ Alkylamino), Di- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -alkylamino oder Sulfamoyl substituiert sein können, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam eine gegebenenfalls substituierte  $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$ -Alkylenkette, die durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochen sein kann, bedeuten, sowie von deren Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Phosphinothricinderivate der Formel



worin

A eine übliche Aminoschutzgruppe bedeutet, mit einem Kondensationsmittel aus der Reihe der Carbodiimide oder Carbonsäureanhydride und einem Amin der Formel

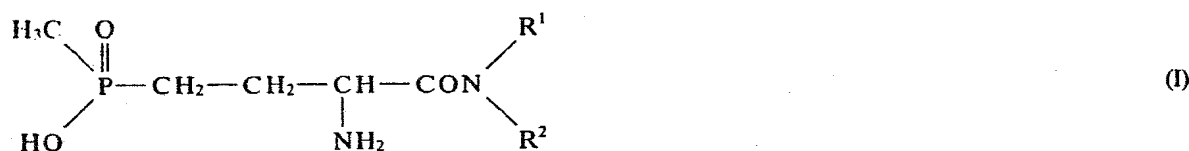


umsetzt und die Schutzgruppen anschließend abspaltet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Kondensationsmittel Di-cyclohexylcarbodiimid oder Acetanhydrid verwendet.

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Carboxamiden der allgemeinen Formel



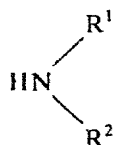
worin

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1 - \text{C}_{12})$ -Alkyl,  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Alkinyl,  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl mit 1 oder 2 N-, O- oder S-Atomen, Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ -alkyl, Arylamino, wobei die genannten Gruppen ihrerseits durch ein oder mehrere Halogenatome,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkyl, OH, SH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkoxy, Aryloxy,  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkylthio,  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $((\text{C}_1 - \text{C}_4)$ Alkylamino), Di- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -alkylamino oder Sulfamoyl substituiert sein können, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam eine gegebenenfalls substituierte  $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$ -Alkylenkette, die durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochen sein kann, bedeuten, sowie von deren Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Phosphinothricinderivate der Formel



worin

A eine übliche Aminoschutzgruppe bedeutet, mit einem Kondensationsmittel aus der Reihe der Carbodiimide oder Carbonsäureanhydride und einem Amin der Formel



(III)

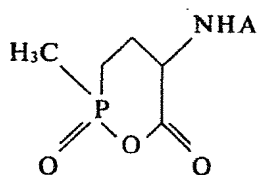
umsetzt und die Schutzgruppen anschließend abspaltet.

Die Verbindungen der Formel I sind teilweise aus der DE-OS 27 17 440 als Totalherbizide bekannt. An gleicher Stelle wird eine Methode zur Darstellung des Phosphinothricincarbanilids gegeben, die aber nur eine sehr unbefriedigende niedrige Ausbeute liefert. Das vorliegende Verfahren ist dagegen breit anwendbar und zeichnet sich durch deutlich höhere Ausbeuten aus.

Unter "Aryl" sind allgemein Phenyl- oder Naphthylreste zu verstehen. Als "Heteroaryl" kommen in Frage: Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Isothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,3,5- und 1,2,4-Triazinyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Piperidinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalyl oder Chinazolyl.

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können zusammen mit dem N-Atom z. B. einen Aziridin-, Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methyl- oder -Ethylpiperazin-, Morpholin-, 3,5-Dimethylmorpholin-, Hexamethylenimin- oder Heptamethyleniminring bilden.

Die Verbindungen II können nach literaturbekannten Methoden (Houben-Weyl 15/2, S. 149 ff) aus Phosphinothricin (Helv. chim. Acta 55, 224—239 (1972)) hergestellt werden. Zur Maskierung der Aminogruppe eignet sich z. B. die Benzyloxycarbonyl (Cbo, Z)-, tert.-Butyloxycarbonyl (BOC)-, Phthaloyl (PHT)- oder die Trifluoracetyl (TFA)-Gruppe. Eine Maskierung der Phosphinsäuregruppe ist nicht erforderlich, obwohl diese an sich durchaus zu Reaktionen mit der Aminkomponente oder dem Kondensationsmittel befähigt wäre. Überraschenderweise bildet sich nämlich aus II unter Einwirkung von Carbodiimid oder Carbonsäureanhydrid ein cyclisches Anhydrid der Formel



(IV)

das die Phosphinsäuregruppe vor dem weiteren Angriff desamins bzw. des Kondensationsmittels schützt und für den glatten Verlauf der Reaktion und die hohen Ausbeuten von kritischer Bedeutung ist. Kondensationsmittel, die die Bildung dieses cyclischen Anhydrids bewirken, sind Carbodiimide (wie Dicyclohexyl-carbodiimid) und Anhydride niederer aliphatischer Carbonsäuren wie Acetanhydrid.

Durch Reaktion einer Aminkomponente der Formel III mit dem Anhydrid IV erfolgt Ringöffnung unter Ausbildung eines N-geschützten Phosphinothricinamids. Die Reaktionsfolge kann ohne oder mit Isolierung des Intermediats IV durchgeführt werden.

(a) Bei Verwendung eines Carbodiimids wird die Kondensation der Komponenten II und III (unter intermediärer Bildung von IV) zweckmäßig in einer Eintopfreaktion durchgeführt. Man arbeitet zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Dioxan, Tetrahydrofuran, Essigsäureethylester, Dimethoxyethan, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -20°C und 60°C, vorzugsweise zwischen -10°C und 50°C. Als Kondensationsmittel kommen neben Dicyclohexylcarbodiimid auch andere Dialkylcarbodiimide in Frage.

Die Aminokomponente III kann in freier Form oder als Ammoniumsalz einer anorganischen Säure, beispielsweise als Hydrochlorid, in die Reaktion eingebracht werden. In letzterem Falle muß sie durch Zusatz einer äquivalenten Menge einer tertiären organischen Base wie z. B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, Pyridin in die freie Form übergeführt werden. Falls die Aminkomponente weitere reaktionsfähige Gruppen enthält (wie z. B. OH, SH, COOH, NH<sub>2</sub> oder NH-Alkyl), so müssen diese gleichfalls vorher durch Schutzgruppen inaktiviert werden. Derartige Schutzgruppen sind dem Fachmann wohlbekannt. Lediglich als Beispiele seien genannt:

Für die OH-Funktion: Tetrahydropyranyl (THP) oder Methoxyethoxymethyl (MEM) (Lit.: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, Verlag John Wiley & Sons, New York 1981, S. 10).

Für die SH-Funktion: Benzyl (Lit.: ibid. S. 193)

Für die COOH-Funktion: Niederalkylester (Lit.: ibid. S. 152)

Für die NH<sub>2</sub>- und NHR-Funktion: vgl. oben (Lit.: ibid. S. 218)

Zur Bildung des Zwischenprodukts IV sind etwa 1—1,2 Mol Carbodiimid pro Mol II erforderlich. Man verwendet das Amin III zweckmäßig in stöchiometrischer Menge oder im Überschuß oder führt die Umsetzung in Gegenwart einer tertiären organischen Base, wie Triethylamin, N-Ethylmorpholin oder Pyridin durch.

(b) Bei Verwendung eines Anhydrids (z. B. Acetanhydrid) ist es zweckmäßig, das Zwischenprodukt IV zu isolieren und es anschließend mit einem Amin der Formel III umzusetzen. Zur Bildung von IV verwendet man ca. 2—20 Moläquivalente Acetanhydrid (wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dient) und arbeitet bei Temperaturen von 0°C bis 80°C, bevorzugt 20°C—60°C. Die anschließende Umsetzung mit dem Amin erfolgt unter den gleichen Bedingungen (Temperatur, Lösungsmittel etc.) wie bei (a).

Die Abspaltung der Schutzgruppe A geschieht in an sich bekannter Weise z. B. durch Hydrogenolyse (bei der Cbo-Gruppe), saure Hydrolyse (BOC- und TFA) oder Hydrazinolyse (PHT). Salze von I mit Säuren können in ebenfalls an sich bekannter Weise in die freien Aminoverbindungen überführt werden, z. B. durch Behandlung der Hydrohalogenide mit Propylenoxid.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung:

#### Beispiel 1

##### 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäure-N-methylanilid

22,1 g (0,07 mol) II (A = Benzyloxycarbonyl-) und 7,5 g (0,07 mol) N-Methylanilin werden in 120 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 17,5 g (0,085 mol) Dicyclohexylcarbodiimid gelöst in 40 ml THF zu und rührt 20 h nach. Ueberschüssiges DCC zersetzt man mit 2 ml Eisessig, filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man nimmt in Methylenchlorid auf und zieht die org. Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH 1 angesäuert und 3× mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 22,2 g rohes 2-(N-Benzyloxycarbonylamino)-4-methylphosphonyl-buttersäure-N-methylphenylamid, das zur Abspaltung der Cbo-Gruppe in 120 ml Ethanol gelöst wird. Man gibt 0,5 ml Eisessig und 3 g Palladium auf Aktivkohle (5%) zu und leitet bei Raumtemperatur Wasserstoff ein bis die CO<sub>2</sub>-Entwicklung beendet ist. Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen liefert 13,8 g (Ausbeute über beide Stufen 73%) 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäure-N-methylphenylamid vom Schmp. 135–136°C (Zers.).

#### Beispiel 2

##### 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäure-4-amino-sulfonylphenylamid-hydrochlorid

22,1 g (0,07 mol) II (A = Benzyloxycarbonyl-) und 12,0 g (0,07 mol) Sulfanilamid werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C gibt man 17,5 g (0,085 mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml THF zu und rührt 20 h nach. Ueberschüssiges DCC zersetzt man mit 2 ml Eisessig, filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man nimmt in Methylenchlorid auf und zieht die org. Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH 1 angesäuert und 3× mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 29,9 g rohes 2-(N-Benzyloxycarbonylamino)-4-methylphosphonyl-buttersäure-4-aminosulfonylphenylamid, das zur Abspaltung der Cbo-Gruppe in 600 ml Methanol gelöst wird. Man gibt 20 ml konz. HCl und 3 g Palladium auf Aktivkohle (5%) zu und leitet bei Raumtemperatur Wasserstoff ein bis die CO<sub>2</sub>-Entwicklung beendet ist. Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen liefert 16,8 g (Ausbeute über beide Stufen 67%) 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäure-4-aminosulfonylphenylamid-hydrochlorid vom Schmp. 243–245°C (Zers.).

#### Beispiel 3

##### 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäurehexylamid-hydrochlorid

22,1 g (0,07 mol) II (A = Benzyloxycarbonyl-) und 7,1 g (0,07 mol) Hexylamin werden in 120 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C gibt man 17,5 g (0,085 mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml THF zu und rührt 20 h nach. Ueberschüssiges DCC zersetzt man mit 2 ml Eisessig, filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man nimmt in NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf und wäscht mit Methylenchlorid. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH 1 angesäuert und 3× mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 27,0 g rohes 2-(N-Benzyloxycarbonylamino)-4-methylphosphonyl-buttersäure-hexylamid, das zur Abspaltung der Cbo-Gruppe in 100 ml Ethanol gelöst wird. Man gibt 0,5 ml Eisessig und 3 g Palladium auf Aktivkohle (5%) zu und leitet bei Raumtemperatur Wasserstoff ein bis die CO<sub>2</sub>-Entwicklung beendet ist. Das Produkt wird zusammen mit dem Katalysator abfiltriert. Man nimmt in 1 N HCl auf, filtriert den Katalysator ab und engt im Vakuum ein. Es hinterbleiben 14,0 g (Ausbeute über beide Stufen 67%) 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäurehexylamid-hydrochlorid vom Schmp. 104–106°C.

#### Beispiel 4

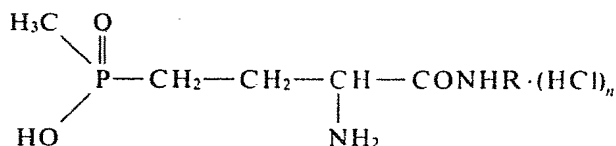
##### 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäurephenylamid-hydrochlorid


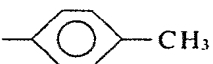
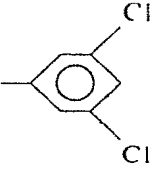
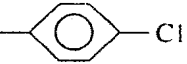
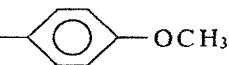
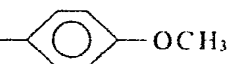
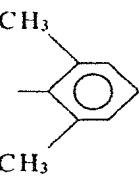
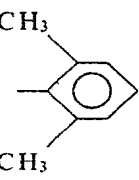
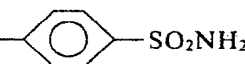
5,1 g (0,016 mol) II (A = Benzyloxycarbonyl-) werden in 25 ml Acetanhydrid suspendiert. Nach dreistündigem Rühren bei 40°C erhält man eine klare Lösung. Man dampft ein, entfernt leichtflüchtige Bestandteile im Hochvakuum und löst den Rückstand – das cyclische Anhydrid der Formel IV – in 100 ml Methylenchlorid. Bei 0°C tropft man 3,0 g (0,032 mol) Anilin in 30 ml Methylenchlorid zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur nach. Danach wird die Lösung nacheinander mit 100 ml 1 N HCl und 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleiben 5,0 g rohes 2-(N-Benzyloxycarbonyl-4-methylphosphonyl-buttersäure-phenylamid, das zur Abspaltung der Cbo-Gruppe in 100 ml Ethanol gelöst wird. Man gibt 1 g Palladium auf Aktivkohle (5%) zu und leitet Wasserstoff ein bis die CO<sub>2</sub>-Entwicklung beendet ist. Das Produkt wird zusammen mit dem Katalysator abfiltriert. Man nimmt in 1 N HCl auf, filtriert den Katalysator ab

und engt im Vakuum ein. Es hinterbleiben 3,6 g (Ausbeute über alle Stufen 77%) 2-Amino-4-methylphosphonyl-buttersäurephenylamid-hydrochlorid vom Schmp. 140–143°C (Zers.).

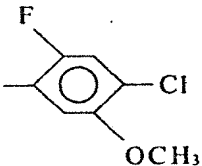
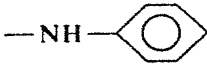
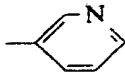
Die nachfolgenden in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I können in analoger Weise erhalten werden.

Tabelle I



Bsp. Nr.	R	n	Fp. (°C)
5		1	142–145 (Zers.)
6		1	152–154 (Zers.)
7		1	232 (Zers.)
8		0	239 (Zers.)
9	$-\text{C}_6\text{H}_{13}$	0	232–233 (Zers.)
10		1	135 (Zers.)
11		0	265–267 (Zers.)
12	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	130 (Zers.)
13		0	212–215 (Zers.)
14		1	135 (Zers.)
15		0	262–264 (Zers.)

## Fortsetzung

Bsp. Nr.	R	n	Fp. (°C)
16		1	252–254 (Zers.)
17		1	140–143 (Zers.)
18		0	174–176 (Zers.)